

## 主 論 文

### Protective effect of nicorandil on myocardial injury following percutaneous coronary intervention in older patients with stable coronary artery disease: secondary analysis of a randomized, controlled trial (RINC)

(ニコランジルが、安定冠動脈疾患を有する高齢患者に対する経皮的冠動脈インターベンション施行後の心筋障害発症に与える保護的な影響：ランダム化比較試験(RINC研究)の二次解析)

#### [緒言]

周術期心筋障害(pMI)は、安定冠動脈疾患(CAD)を有する患者に対する待機的経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後の合併症であり、長期予後に影響する。CADを有する患者への待機的PCI後のpMI発症に関する機序としては、下流へのアテローム性物質の塞栓症や、冠動脈側枝閉塞が含まれるが、手技に関連する要素の他、病変に関連する要素、患者に関連する要素が関連し、患者に関連する要素としては、多枝病変、糖尿病、慢性腎臓病、加齢が含まれる。

過去に、遠隔虚血プレコンディショニング(RIPC)やニコランジル(NIC)を含む、幾つかの手段が、PCI後の虚血性障害への心筋耐性を増加させる目的で検討されている。RIPCは、間欠的な単一の臓器や組織に非致死的な虚血と再灌流を加えた際、結果的に別の臓器或いは組織を致死的な虚血・再灌流から守る事として定義される。NICはミトコンドリア内のアデノシン3リン酸(ATP)感受性Kチャンネルを活性化させ、虚血プレコンディショニングと同様の役割をする。

我々は以前に、手技前のRIPC或いはNIC静注が安定CADへの待機的PCIを受けられる患者において、pMIを減らすか否かを、多施設ランダム化試験を行い報告した。結果、RIPCとNIC静注は緩やかに心筋バイオマーカーの放出とpMIの発症を減らしたが、統計学的に有意差を認めなかった。そのため、どのような患者群にRIPC或いはNIC静注が有用であるかを追加検討する必要があると考えた。加齢がpMIの予測因子であり、また、急性冠症候群(ACS)に対してPCIを施行される方において、加齢が短期的或いは長期的な致死的事件と関連しているという既報に基付き、我々はRIPC或いはNICがpMIに与える影響に、加齢も影響しているのではないかと考えた。本研究は、安定CADを有し待機的PCIを施行される高齢患者において、RIPC或いはNIC静注がpMIにどう影響するかを検討する目的で行った、先行する多施設ランダム化試験のサブ研究である。

## [方法]

### 研究デザイン

我々の先行研究である RINC 研究は、待機的 PCI を施行される患者における、RIPC と NIC の心筋プレコンディショニング効果について検討した、前向きオープンラベル、多施設共同ランダム化比較試験である。本研究は RINC 研究のサブ解析である。Fig 1 は本研究のフローダイアグラムを示している。先行研究は、20 歳超の無症候性心筋虚血や安定狭心症を含む、安定 CAD の診断で待機的 PCI を予定されていた患者を対象とした。全患者は本研究に登録される前に冠動脈造影検査を施行されており、安定 CAD を有する患者に対する待機的 PCI についての、日本循環器学会のガイドラインを元に PCI の適応を検討された。ACS 患者、NIC 静注の禁忌事項のある患者、慢性完全閉塞に対する待機的 PCI を施行予定の患者、ロータブレーターを使用する PCI を予定されている患者、スルフォニル尿素剤内服中の患者、上腕に動静脈シャントのある患者、予後が 12 か月未満と考えられている患者は除外された。先行研究において、我々は日本の 18 の冠動脈インターベンション施設で、405 人の患者を登録し、そのうち、396 人の患者がランダム化されていた。待機的 PCI を施行される高齢患者について RIPC 或いは NIC の心筋保護作用を確認する事を意図したため、65 歳以下の患者を解析対象から除外し、最終的に 282 人の患者を本研究の解析対象とした(対象群:n=95, NIC 群:n=94, RIPC 群:n=93)。NIC 群に割り付けられた患者は、PCI 施行の遅くとも 1 時間前に 5 分間かけて 4 mg の NIC を静注された後、少なくとも 8 時間 NIC の持続静注(6mg/h)が行われ、中止時期は各々の施設で決定された。RIPC 群に割り付けられた患者は、上腕にカフを巻き、5 分間 200mmHg まで加圧し、その後 5 分間 0 mmHg に減圧する過程を、自動連続的加圧デバイスを用い、PCI の遅くとも 1 時間前までに 3 回実施された。対象群の患者は PCI 前に他の前処置を受けなかった。PCI は既存の一般的な方法で施行された。本研究の主要評価項目は PCI 後の pMI の発症率とし、pMI は PCI 後 12 時間或いは 24 時間の時点での、高感度トロポニン T 値 $>0.07$  ng/ml(5×99th percentile upper reference limit)への上昇或いは CK-MB 値 $>10$  ng/ml と CK-MB 値/creatinine kinase 値 $>5\%$ への上昇、と定義した。副次評価項目は、PCI 中の①胸痛、②心電図上の ST 領域の変化(0.1mV 超)、③カルディオバージョンを要する心室性不整脈の有無、④最終の心筋梗塞時の血栓溶解(TIMI)グレードを含む、PCI 中の虚血性イベントとし、加えて、PCI 後 8 ヶ月時点での有害臨床事象発生の有無を検討した。有害臨床事象は、心血管或いは非血管死、急性冠症候群での入院、再血行再建術、心不全入院と定義した。

### 統計学的な解析

NIC 群と対象群間、或いは RIPC 群と対象群間での、PCI 後の pMI の割合を比較するために Fisher の正確確率検定を行い、P 値は多重性を考慮してブートストラップ法を用いて調整し、群間でのオッズ比(OR)と 95%信頼区間(CI)を算出した。

加えて、性別、慢性腎臓病(ベースラインの推定糸球体濾過率 $\leq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)の有無の因子で調整し、群間の OR と 95%CI を算出するためロジスティック回帰モデルを用いた。主要評価項目と同じモデルを、PCI 中の虚血性イベントにも用いて検討した。

PCI 後 8 ヶ月間の有害事象に関しては、対象群と治療介入群に対しログランク検定を用いた Kaplan-Meier 曲線を適応して検討した。P 値は、多重性を考慮し Dunnett-Hsu 法を用いて調整した。また、Cox 比例ハザードモデルを用い、対象群に対する治療介入群のハザード比と 95%CI を算出した。両側検定での p 値 $<0.05$  を統計学的に有意とした。

## [結果]

### 患者背景

Table 1 では患者背景を示している。50%が以前に糖尿病と診断されており、59.9%で、喫煙者或いは過去に喫煙歴を有していた。手技上の背景において統計学的に群間差はなく、51.1%で AHA-ACC 分類上 typeB2(31.9%)、C(19.1%)である、複雑冠動脈病変を有していた。標的血管と AHA-ACC 分類上の病変の型、留置されたステントの径や長さに統計学的な群間差はなかった。

### 主要評価項目

NIC 群(35/94, 37.2%)において PCI 後の pMI の発症率が対象群(51/95, 53.7%)に比し有意に低かったが、RIPC 群(40/93, 43.0%)については、対象群と有意差を認めなかった(Fig 2)。多変量解析を行っても、対象群と NIC 群間で有意なリスク削減を認めていた(調整後 OR: 0.51; 95% CI: 0.27 to 0.96; 多重性調整後の p 値=0.045)(Table 2)。

### 副次評価項目

PCI 中の虚血性イベントの発症に、3 群間で統計学的に有意差を認めなかった(Table 2)。

Fig 3 に示すように、PCI 後 8 か月の時点での有害臨床事象に対するログランク検定を用いた Kaplan-Meier 曲線上、対象群と NIC 群間で統計学的に有意差を認めず、また、対象群と RIPC 群間でも同様であった。加えて、同コホートに対して Cox 比例ハザード解析を行ったが、PCI 後 8 か月の時点での有害臨床事象発症は、対象群と NIC 群間・対象群と RIPC 群間共に統計学的に有意差を認めなかった(Table 2)。

## [考察]

NIC は ATP 感受性 K チャネル開放薬であり、かつ硝酸ニコチンアミドであるという、独特な複合的薬理作用を持つ薬剤である。高齢患者において、微小血管機能の低下が想定されるため、本研究で NIC は高齢患者における心筋のミトコンドリア機能や一酸化窒素産生能力を補填し、有効性を示した可能性がある。また、PCI 前後の NIC 静注投与プロトコールが NIC の組織濃度を上昇させ、pMI に対して保護的に働いた可能性も考えられる。

また、本研究上、術前の上腕 RIPC が緩やかに pMI の発症を減らしていたが、統計学的に有意とはならなかった理由としては、①本研究のサンプルサイズが小さく、十分な統計学的なパワーがなかった可能性、②高齢であることが RIPC の急性腎障害の発症抑制に関し拮抗していたとのメタ解析での既報もあり、RIPC の高齢者への影響の仕方そのものの可能性、がある。

#### 本研究の限界

初めに、本研究は先行研究の post-hoc 解析であるという前提がある。

次に、pMI の原因の一つである冠動脈側枝閉塞に関するデータを、本研究では直接検討できてはおらず、最終の造影上の TIMI グレードは 3 群間で有意差を認めなかったものの、冠動脈側枝閉塞は本研究の結果に影響した可能性がある。

#### **[結論]**

周術期の NIC 静注が、安定 CAD に対して PCI を施行された高齢患者において、有意に pMI の発症を抑制していた。本研究は、上記患者群において NIC 静注が心筋保護に有用である事を示しているが、中期・長期予後を含めた更なる検討が必要と考える。